

Henrike Frühauf
Dr. med.

Vergleichende klinische Untersuchung zur Wirksamkeit von Dihydroartemisinin-Piperaquin (Eurartesim) im Vergleich zu Artemether-Lumefantrin (Coartem) gegen Sekundärinfektionen mit Plasmodium falciparum in Kindern mit unkomplizierter Malaria tropica in Kilifi, Kenya

Promotionsfach: Infektiologie

Doktorvater: Prof. Dr. Michael Lanzer

Die vorliegende Doktorarbeit ist im Rahmen einer klinischen, kontrollierten, zweiarmigen, randomisierten Nicht-Unterlegenheitsstudie, die die Wirksamkeit und Sicherheit von Dihydroartemisinin-Piperaquin (Eurartesim) und Artemether-Lumefantrin (Coartem) in Kindern mit unkomplizierter Malaria tropica in Kilifi, Kenia, im Zeitraum von September 2005 bis Juli 2008 vergleicht, entstanden. (Controlled Trials Registry Number: ISRCTN88705995)

Der Schwerpunkt meiner Doktorarbeit liegt im Vergleich der Wirksamkeit von DHA-PPQ mit AM-LM gegen Sekundärinfektionen mit Plasmodium falciparum. Dabei wird das Auftreten von Sekundärinfektionen bis zu 84 Tage nach der medikamentösen Primärbehandlung untersucht und mithilfe von PCR-Genotypisierung zwischen Neuinfektionen und rezidivierenden Primärinfektionen unterschieden, um vergleichende Hinweise zur Resistenzlage und zur chemoprophylaktischen Wirkung zu erhalten. Des Weiteren wird auf Veränderungen der Parasiteneliminationszeiten und Rezidivraten im Studienzeitraum, sowie auf Verläufe der Hämoglobinkonzentrationen im Nachuntersuchungszeitraum eingegangen. In die Studie aufgenommen wurden 6 bis 59 Monate alte und ≥ 5 kg schwere Kinder rund um Pingilikani, ein Ort an der Küste Kenias, deren Erziehungsberechtigte ihr schriftliches Einverständnis gaben. Zu den Einschlusskriterien gehörten eine mikroskopisch bestätigte P. falciparum Monoinfektion mit einer Parasitenanzahl im peripheren Blut von 2000-200000/ μ l, Körpertemperatur axillär $\geq 37,5^\circ\text{C}$ oder eine Fieberepisode in den letzten 24 Stunden, Hämoglobinkonzentration $\geq 5\text{g/dl}$. Die Patienten wurden über drei Tage hinweg entweder mit DHA-PPQ (2.5/20 mg/kg einmal täglich) oder mit AM-LM (1.7/10 mg/kg zweimal täglich) unter Beobachtung auf Station behandelt und während und nach der medikamentösen Behandlung an einheitlich definierten Studientagen (3, 7, 14, 21, 28, 35, 42, 49, 56, 63, 84 und bei Verschlechterung des Allgemeinzustandes) klinisch, parasitologisch und laborchemisch über 84 Tage hinweg untersucht.

Die Ergebnisse meiner Arbeit zeigen, dass sich die Heilungsraten beider Studienmedikamente bezüglich des Auftretens von Sekundärinfektionen (PCR-unkorrigiert) nicht signifikant unterscheiden und DHA-PPQ keinen chemoprophylaktischen Langzeitschutz aufweist (Heilungsraten Tag 28: 94.3% (DHA-PPQ), 93.8%(AM-LM), $p=0.8$; Heilungsraten Tag 84: 59.1% (DHA-PPQ), 55.8% (AM-LM), $p=0.6$). Das Auftreten von Neuinfektionen (PCR korrigiert) konnte von DHA-PPQ gegenüber AM-LM weder verzögert noch vermindert werden. „Nicht-Unterlegenheit“ konnte für DHA-PPQ gegenüber AM-LM an Tag 28 formal nicht nachgewiesen werden (K-M Heilungsraten (PCR-korrigiert): 98.6% DHA-PPQ; 98.7%, AM-LM, HR:1.1 (0.2-5.3), $p=0.9$), eine Heilungsrate von $> 90\%$ an Tag 28 konnte aber erzielt werden. Das Risiko für Behandlungsversagen durch eine rezidivierende Primärinfektionen war vergleichbar (K-M kumulatives Risiko Tag 84: 9.8% (DHA-PPQ),

12.5% (AM-LM), $p=0.4$), bei einer durchschnittliche Zeitspanne von 82 Tagen bis zum Auftreten eines Rezidivs. In beiden Behandlungsgruppen hat sich das Risiko für das Auftreten eines Rezidivs im Zeitraum 2007-2008 im Vergleich zum Zeitraum 2005-2006 verdoppelt (DHA-PPQ) und verdreifacht (AM-LM) ($p=0.01$, kumulative Berechnung für beide Behandlungsgruppen zusammen). DHA-PPQ zeigt eine deutlich schnellere Parasiteneliminationszeit als AM-LM (41 vs. 49 Stunden, $p=0.001$) und schnellere Fieberfreiheit. Die Parasiteneliminationszeit beider Medikamente zusammen verlängerte sich im Zeitraum 2007- 2008 jedoch um 9 Stunden im Vergleich zum Zeitraum 2005-2006 ($p<0.001$). Die Analyse der Hämoglobinkonzentrationen im Verlauf von 84 Tagen zeigt keinen Unterschied zwischen den Therapien auf. Bei der Beurteilung der Studienergebnisse gilt zu beachten, dass die Studie möglicherweise underpowered ist (retrospektive Fallzahlberechnung für Überlebenszeitanalyse), dennoch lässt sich aus den Ergebnissen ein deutlicher, richtungweisender Trend in der Malariatherapie mit DHA-PPQ und AM-LM an der Küste Kenias ableiten.

Die vorliegenden parasitologischen und klinischen Ergebnisse reihen sich nur begrenzt in die bisherigen Beobachtungen aus anderen Teilen Afrikas und Asiens ein. Festzustellen ist ein rückläufiges Ansprechen von *P. falciparum* auf die Therapie mit AM-LM und DHA-PPQ nach dreijährigen Einsatz der Malariamedikamente innerhalb einer randomisierten, kontrollierten Studie an der kenianischen Küste, was sich in einer längeren Parasiteneliminationszeit und Erhöhung der Rezidivrate im Verlauf der Studie äußert. Dies könnte als Vorbote einer sich langsam entwickelnden Artemisininresistenz gewertet werden und muss in Zukunft engmaschig durch klinische und pharmakologische Studien beobachtet werden. Aufgrund der zufrieden stellenden Heilungsraten von DHA-PPQ komme ich zu der Schlussfolgerung, dass diese Artemisinin Kombinationstherapie als eine sichere, wirksame und preisgünstige neue Behandlungsoption oder Alternativtherapie für die Küste Kenias in Betracht kommt, ohne jedoch wesentliche Vorteile vor allem in Bezug auf den chemoprophylaktischen Langzeitschutz gegenüber der Therapie mit AM-LM mit sich zu bringen.